

CASE REPORT

傍腫瘍性神経症候群として発症し免疫チェックポイント阻害薬の関与が疑われた辺縁系脳炎の1例

古山達大¹・上田将秀¹・岡田あすか¹・羽藤沙恵¹・綿部裕馬¹・
乾 佑輔¹・茨木敬博¹・美藤文貴¹・竹中英昭¹・長 澄人¹

A Case of Limbic Encephalitis Presenting as Paraneoplastic Neurological Syndrome with Possible Involvement of Immune Checkpoint Inhibitors

Tatsuhiko Furuyama¹; Masahide Ueda¹; Asuka Okada¹; Sae Hato¹; Yuma Watabe¹;
Yusuke Inui¹; Takahiro Ibaraki¹; Fumitaka Mito¹; Hideaki Takenaka¹; Sumito Choh¹

¹Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There have been few reports of limbic encephalitis in patients with cancer. We herein report a case of limbic encephalitis that developed after treatment with immune checkpoint inhibitors for lung cancer and improved after steroid and anticancer drug therapy. **Case.** A 72-year-old man visited our hospital complaining of hoarseness. Chest computed tomography (CT) showed a left hilar mass, and a transbronchial lung biopsy of the mass revealed an undifferentiated carcinoma. He was diagnosed with stage IVB non-small-cell lung cancer and treated with anticancer drugs, including pembrolizumab, from November of year X-3 to August of year X-1. Since the therapeutic effect was evaluated as a partial response, he was followed closely without treatment thereafter. At the end of January of year X, amnesic symptoms appeared, and head magnetic resonance imaging showed a high signal in both temporal lobes, leading to a diagnosis of limbic encephalitis. This encephalitis was considered a complication of treatment, being either paraneoplastic neurological syndrome (PNS) or an immune-related adverse events, so steroids were administered. Consequently, his symptoms were alleviated. On chest CT, new mediastinal lymph node enlargement (#4R) was observed, so endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration was performed. The biopsy specimen revealed the histology of the tumor to be so undifferentiated. However, its resemblance to the histology of the primary tumor led to a diagnosis of metastasis. Chemotherapy was started as second-line treatment and resulted in further improvement of the neurological symptoms. **Conclusion.** Symptoms of PNS often precede the diagnosis of cancer, and the response to steroid treatment is considered poor. Since the delayed onset of neurological symptoms and the presence of a response to steroids in this case were not typical of PNS, we suspect that pembrolizumab influenced the development of limbic encephalitis.

(JLCC. 2022;62:1048-1055)

KEY WORDS — Lung cancer, Pembrolizumab, Autoimmune encephalitis, Paraneoplastic neurological syndrome, Limbic encephalitis

Corresponding author: Asuka Okada.

Received April 19, 2022; accepted August 25, 2022.

要旨 — **背景.** 担癌患者に発症した辺縁系脳炎の報告は少ないが、今回肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療後に辺縁系脳炎を発症し、ステロイドや抗癌剤治療により改善した症例を経験したので報告する。 **症例.** 72歳男性。嗄声を主訴に受診、左肺門部に見られた腫瘍から経気管支肺生検にて未分化な組織像を認めた。

非小細胞肺癌 stage IVB に対して X-3 年 11 月から X-1 年 8 月まで pembrolizumab を含めた抗癌剤治療を行い、PR を維持していた。X 年 1 月末に健忘症状が出現し、頭部 MRI で両側側頭葉に高信号を認め辺縁系脳炎と診断した。傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) や immune-related adverse

¹大阪府済生会吹田病院呼吸器内科。
論文責任者：岡田あすか。

受付日：2022年4月19日，採択日：2022年8月25日。

eventsなどの可能性を考えステロイド投与を行ったところ症状は改善傾向となった。胸部CTで新たに縦隔リンパ節腫大(#4R)を認めたためendobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirationを施行した。病理結果は非常に未分化な組織であり、組織型の特定には至らなかったが原発巣の病理所見と類似しており転移と考えられた。2次治療として抗癌剤投与を開始し、神経症状はさらに改善した。**結論**。PNSは腫瘍に

先行して症状が出現することが多く、ステロイドの反応性は乏しいとされている。本症例は神経症状が遅れて出現したことやステロイドが奏功したことからPNSとしては典型的な経過ではなく、辺縁系脳炎の発症にpembrolizumabも影響を与えた可能性が考えられた。

索引用語——肺癌, ペムプロリズマブ, 自己免疫性脳炎, 傍腫瘍性神経症候群, 辺縁系脳炎

はじめに

辺縁系脳炎は亜急性に近時記憶障害や痙攣、見当識障害をきたし、原因として自己免疫が介在するもの、ウイルス感染や細菌感染、傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)などが知られている。今回我々は、肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬(immune-checkpoint inhibitor: ICI)の治療後に辺縁系脳炎を発症しステロイド、抗癌剤治療にて症状の改善を認めた症例を経験したので報告する。

症例

症例: 72歳, 男性。

主訴: 意識障害。

現病歴: X-3年10月に嘔声が出現し当院を受診。胸部CTで左肺門部から上縦隔にかけて8cm大の腫瘤を認め、精査の結果、左非小細胞肺癌cT4N2M1c(多発骨・

両側副腎・腸間膜リンパ節転移) cStage IVBと診断した。腫瘍マーカーはCEA, Pro-GRPが高値であり, EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子, ROS-1融合遺伝子は陰性で, PD-L1 80%と高発現であった。X-3年11月よりcisplatin+pemetrexed療法を2コース施行するもprogressive disease(PD)であった。2次治療にICIを考えしたが、初回治療中にICIと化学療法の併用療法が承認されたこと、また2コースで非常に急速な進行をきたしており、全身状態を考えると2次治療の効果がなければそれ以上の治療は困難であると考え、pembrolizumabの単剤ではなく上乗せを行ったところpartial response(PR)となりX-1年8月までpembrolizumabによる維持療法を行った。その後は経過観察していたが、X-1年11月末にpembrolizumabによるimmune-related adverse events(irAE)として劇症1型糖尿病を発症しインスリン注射を開始した。X年1月末より急に健忘症状が出現し、翌月初旬に受診した。頭部MRIで両側の海馬、視床

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Blood count		Biochemistry			
WBC	6300/ μ l	TP	6.6 g/dl	CEA	14.6 ng/ml
RBC	456×10^4 / μ l	AST	3.4 U/l	SLX	3.5 U/ml
Hb	13.6 g/dl	ALT	16 U/l	CYFRA	1.1 ng/ml
Ht	40.5%	ALP	255 U/l	SCC	1.0 ng/ml
Plt	18.9×10^4 / μ l	γ -GTP	26 U/l	KL-6	230 U/ml
		T-bil	0.9 mg/dl	BNP	17.3 U/ml
		LDH	229 U/l	NSE	20 ng/ml
Venus blood gas		BUN	8.8 mg/dl	Pro-GRP	57.8 pg/ml
PaO ₂	29.3 mmHg	Cr	0.61 mg/dl	TSH	1.28 μ IU/ml
PaCO ₂	45.3 mmHg	CRP	0.1 mg/dl	F-T3	2.19 pg/ml
pH	7.435	Na	137	F-T4	1.40 ng/ml
HCO ₃ ⁻	29.7 mmol/l	K	3.5	Cortisol	12.7 mg/dl
Lactate	1.55 mmol/l	Cl	98	ACTH	40.4 pg/ml
		Ca	9.0 mg/dl	VitaminB1	19 ng/ml
		IP	3.9 mg/dl		
		Mg	2.1 mg/dl	COVID-19 antigen test	(-)
		NH ₃	30 μ g/dl		
		Glu	69 mg/dl		

Table 2. Initial Findings of a Cerebrospinal Fluid Examination

Cell count		Anti-neuronal antibodies	
Macroscopic findings	clear	AMPH	(-)
Number of cells	9/3 μ l	CV2	(-)
mononuclear cells	6/3 μ l	PNMA2	(-)
polynuclear cells	3/3 μ l	Ri	(-)
Red blood cells	0/3 μ l	Yo	(-)
		Hu	(-)
Biochemistry		recoverrin	(-)
glucose	43 mg/dl	SOX1	(1+)
protein	83.7 mg/dl	titin	(-)
Myelin basic protein	\geq 40 mg/dl	Zic4	(3+)
Aquaporin-4-antibody	1.8 U/ml	GAD65	(-)
IgG index	0.49	Tr (DNER)	(-)
Oligoclonal band	(-)	VGCC	(-)
		CASPR2	(-)
Cytopathology	negative	LGII	(-)

November of the year X-3

February of the year X

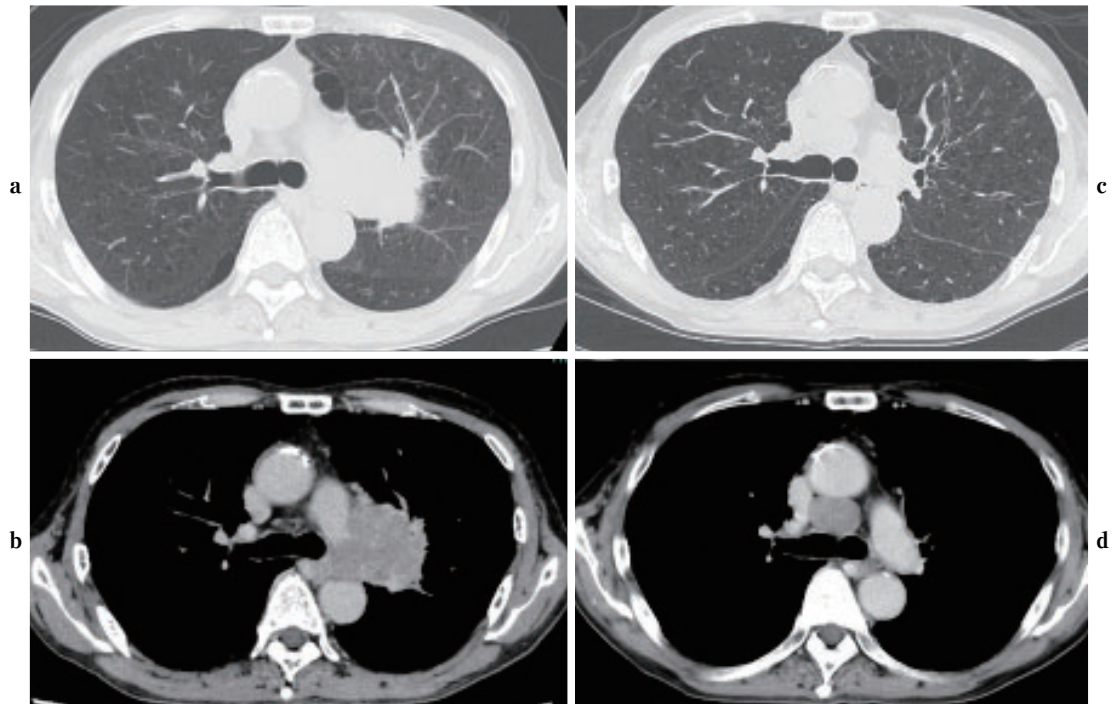


Figure 1. Chest computed tomography (CT) before first line treatment showed left hilar mass (a, b). The initial mass shrunk after the treatment, however, new enlargement of mediastinal lymph node was shown (c, d).

内側，視床下部に局限した高信号を認め，精査加療目的に入院となった。

既往歴：20歳，胃潰瘍。

喫煙歴：現喫煙者（51 pack-year）。

飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー歴：食事なし，薬剤なし。

常用薬・漢方薬・サプリメント：内服なし。

入院時現症：身長 166.0 cm，体重 55.4 kg，体温 37.4°C。

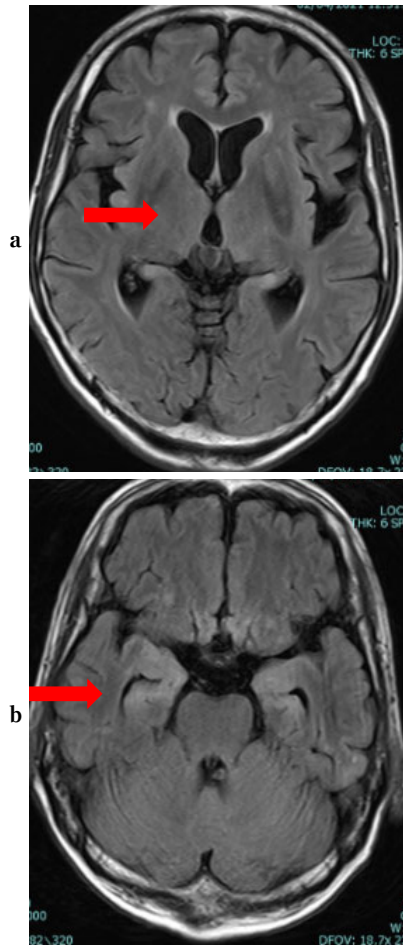


Figure 2. Brain T2-FLAIR magnetic resonance imaging (MRI) revealed a high signal intensity localized at the bilateral hippocampus, medial thalamus and hypothalamus (arrows).

脈拍 60 回/分・整, 血圧 112/77 mmHg, SpO₂ 96%(室内気). Japan Coma Scale (JCS) I-3, Glasgow Coma Scale (GCS) E4V4M6, Mini Mental State Examination (MMSE) 14 点, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 17 点. 瞳孔は 3 mm 大で左右差なし, 対光反射迅速, 眼球運動障害・眼振・複視なし, 項部硬直なし, 歩行障害なし, その他に明らかな神経学的異常所見なし. 心音は整で雑音聴取せず, 呼吸音は副雑音聴取せず, その他に特記すべき異常所見なし.

血液検査所見: 末梢血, 静脈血液ガス, アンモニア, 電解質, 甲状腺機能, 副腎機能などの異常は認めなかった. 血糖, ビタミン B1 は軽度低値であった. 腫瘍マーカーは CEA, NSE が高値であった (Table 1).

髄液検査所見: 初圧 10.5 cmH₂O, 無色透明, 軽度の蛋白上昇と糖の低値を認めた. 神経抗体は抗 SOX1 抗体お

よび抗 Zic4 抗体が陽性で抗 Hu 抗体は陰性であった. 細胞診は陰性であった (Table 2).

入院時胸部 X 線写真: 異常は認めなかった.

胸部 CT 経過: 診断時は左肺門部に腫瘤を認めた. 入院時には原発巣は縮小を維持していたが新たな縦隔リンパ節腫大 (#4R) を認めた (Figure 1).

入院時頭部 MRI: T2-FLAIR で両側の海馬, 視床内側, 視床下部に限局して高信号を認めた (Figure 2).

入院時脳波: 数ヶ所に徐波を認めた.

診断時の病理組織所見 (X-3 年に左 B¹⁺² より経気管支肺生検): 核クロマチン量の増加や核小体の明瞭化を伴って腫大した類円形核を有する比較的 nucleocytoplasmic 比の高い多角形細胞の増殖を認めた. 免疫染色では AE1/AE3, CAM5.2 は陽性で上皮性腫瘍と考えたが TTF-1, P40, CK7, CK20, シナプトフィジン, クロモグラニンはいずれも陰性であり, Rb-1 の欠失は認めず非小細胞肺癌, not other specified (NOS) と診断した (Figure 3).

入院後経過: 認知機能低下と頭部 MRI で両側の辺縁系に限局した高信号を認め, 辺縁系脳炎と診断した. 髄液検査で細胞数の上昇は認めず細菌性やウイルス性は否定的であった. 神経抗体検査で抗 SOX1 抗体および抗 Zic4 抗体が陽性であり, また ICI の治療歴から辺縁系脳炎の原因として PNS や irAE を考えステロイドパルス療法を開始した. ステロイド開始後 MRI で認めた高信号はやや改善し, 脳波においても徐波は減少した. MMSE, HDS-R の点数は改善傾向となり, 意識レベルも JCS I-2 に改善した. 後療法として第 6 病日からプレドニゾン 30 mg/日の経口投与を行い漸減した (Figure 4). 胸部 CT で新たな縦隔リンパ節腫大 (#4R) を認めたため第 16 病日に endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) を施行した. 病理結果 (Figure 5) は HE 染色ではほぼ全体が壊死に陥った腫瘍細胞であり免疫学的評価は困難であったが, 髄様増殖している点は原発巣と類似しており, 他臓器にも悪性腫瘍を示唆する病変は認めず, 臨床所見と合わせて元の肺癌の縦隔リンパ節への転移と考えた. 第 41 病日から 2 次治療として carboplatin + nab-paclitaxel 療法を行い, 1 コース終了時には MMSE や HDS-R, 脳波は正常化し神経症状のさらなる改善を認め, 腫瘍マーカーも低下していた.

考 察

辺縁系脳炎の原因は自己免疫が介在するもの, ウイルス感染や細菌感染, PNS, 薬剤性と多彩であり鑑別を要する. 今回, ウイルス感染や細菌感染は髄液検査から否定的であり, ICI による irAE の可能性, または PNS として

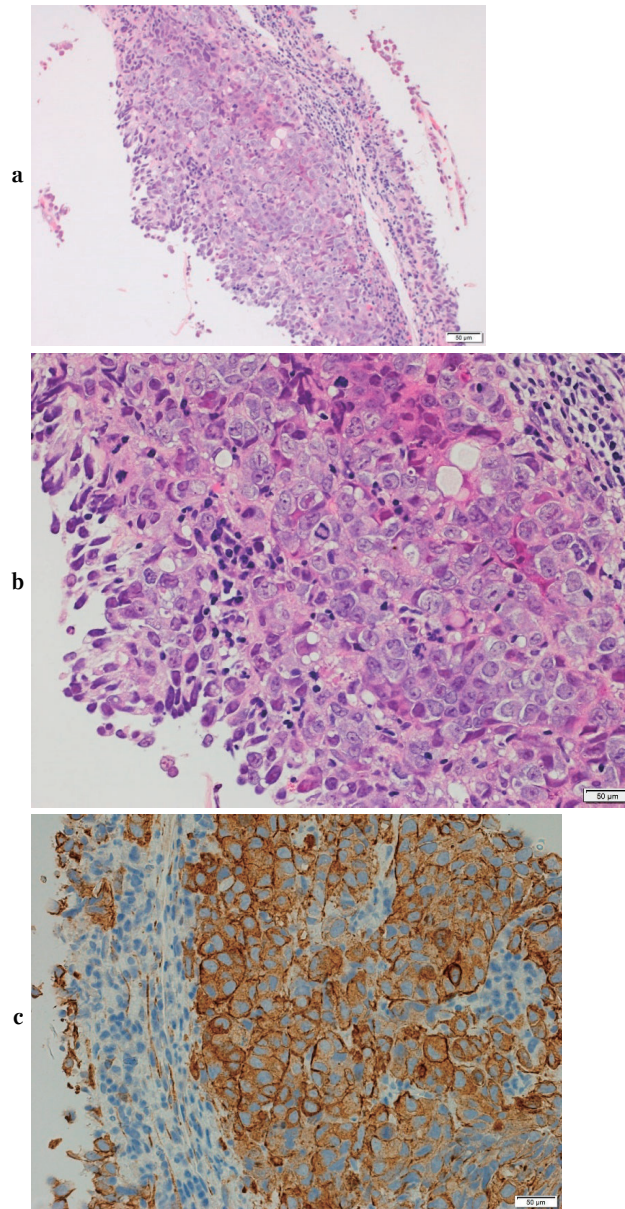


Figure 3. Microscopic findings of the specimen from the left hilar mass. The proliferation of polygonal cells with a relatively high N/C ratio and enlarged round nuclei with increased nucleochromatin content and distinct nucleoli were revealed (a, b). Immunohistochemical staining was positive for CAM5.2 (c).

の自己免疫性脳炎の可能性が考えられた。傍腫瘍性辺縁系脳炎は PNS の 1 つで、腫瘍またはその転移による浸潤、圧迫、閉塞などの直接的な症状ではなく、腫瘍が産生する生理活性物質や腫瘍が誘導した自己免疫反応による間接的な症状と定義される。正確な統計はないが、PNS は悪性腫瘍患者全体の 0.01~1% 前後に生じる比較のまれな病態であり、¹ 約 80% の症例で神経症状の発症と抗

体の検出が腫瘍発見に数ヶ月から数年先行するとされている。¹ 本症例では腫瘍の診断、治療後に辺縁系脳炎が発症しており非典型的ではあるが、2004 年に提唱された欧米の PNS 研究グループによる臨床診断基準 (Table 3)² に従えば、中枢神経症状や頭部 MRI 所見、5 年以内の腫瘍の存在から Definite PNS と診断される。傍腫瘍性辺縁系脳炎の潜在する腫瘍としては肺癌 (50%)、睾丸癌

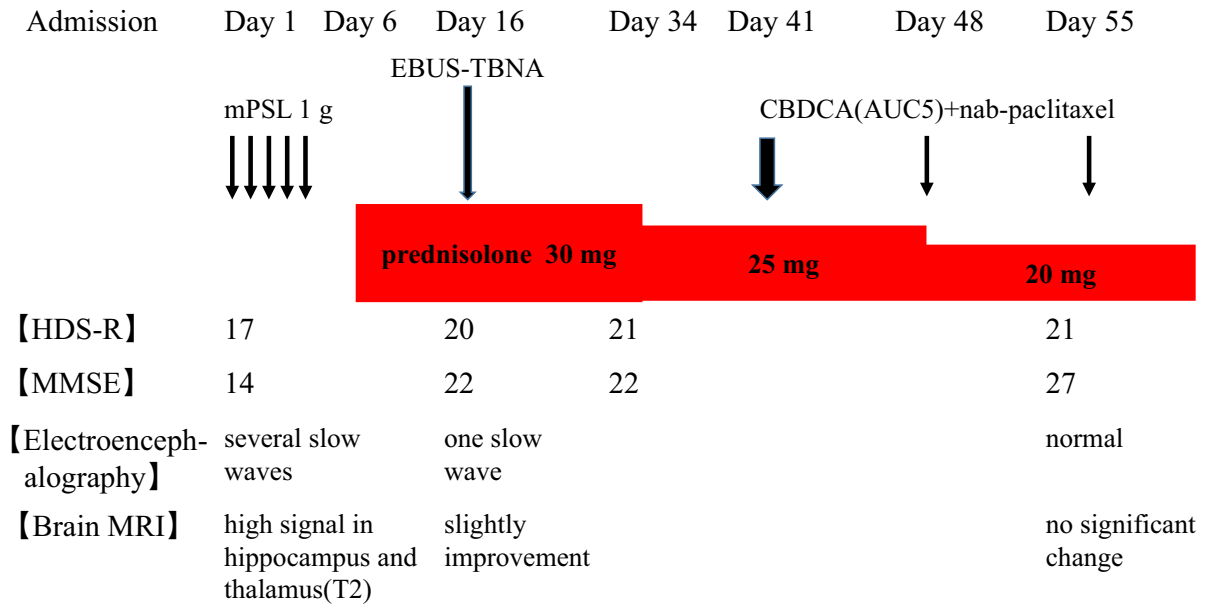


Figure 4. Course after hospital admission.

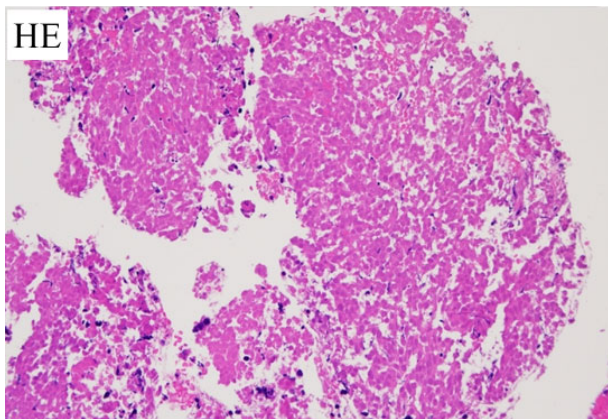


Figure 5. Microscopic findings of the biopsy specimen from mediastinal lymph nodes stained by H&E revealed necrotic tumor cells.

(20%), 乳癌 (8%), Hodgkin 病, 未分化奇形腫, 胸腺腫などが挙げられている。¹ 症状としては健忘症状が急性あるいは亜急性に出現し, しばしば抑うつ状態や不安症状を伴う。病状が進行すると不穏, 昏迷, 幻覚, 側頭葉てんかんなどの出現をみるが, 最も著明な症状は近時記憶の障害である。本症例は劇症 1 型糖尿病に対してインスリン自己注射を行っていたが, 注射の実施の有無や直近の食事内容を忘れるなどの短期記憶障害を認めた。傍腫瘍性辺縁系脳炎の脳脊髄液所見は正常であるか, 軽度の細胞増多と軽度の蛋白上昇にとどまり, 著明な変化は認められないとされており,³ 本症例においても軽度の蛋白上昇や糖の低下を認めるのみであり過去の報告と

同様であった。肺癌に傍腫瘍性辺縁系脳炎を合併する機序は, 自己免疫反応の 1 つとして各種の神経抗体が関与していると考えられている。¹ 傍腫瘍性辺縁系脳炎における神経抗体の判明率は約 60% で, うち抗 Hu 抗体が 36%, 抗 Ma2 抗体が 20% を占めることが報告されている。³ また抗 Hu 抗体陽性の症例と陰性の症例でその神経症状と経過に違いがあるとされており, 抗 Hu 抗体陽性例では辺縁系以外の神経症状を合併し治療に反応しないものが多いのに対し, 抗 Hu 抗体陰性例では病変が辺縁系に限局し腫瘍に対する治療により神経症状が改善しやすいことが報告されている。本症例は抗 Hu 抗体陰性であり辺縁系以外の神経症状は認めず, 抗癌剤治療を行った結果, 腫瘍の縮小とともに神経症状の改善を認め過去の報告と同様と考えられた。脳脊髄液から神経抗体である抗 SOX1 抗体および抗 Zic4 抗体を認めたが, ともに小細胞肺癌での報告が多い。今回, 病理学的には非常に未分化な組織であったこと, また縦隔リンパ節からの EBUS-TBNA 検体はほとんどが壊死であったことより, 非小細胞肺癌 (NOS) としか病理学的には評価できていないが, Pro-GRP や NSE が高値であったことから LCNEC のような神経内分泌癌の要素を含んでいる可能性が考えられた。

PNS は腫瘍に先行して症状が出現することが多く, ステロイドへの反応性は乏しいとされている。³ 本症例においては腫瘍再増大時に辺縁系脳炎を発症している点, またステロイド治療による効果がある程度認められたことから, PNS としては非典型的であり, irAE の可能性を考えている。一方, irAE としての脳炎の既報告ではい

Table 3. Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurological Syndrome

Diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndrome (PNS)										
Definite PNS										
1. A classical syndrome and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.										
2. A non-classical syndrome that resolves or significantly improves after cancer treatment without concomitant immunotherapy, provided that the syndrome is not susceptible to spontaneous remission.										
3. A non-classical syndrome with onconeural antibodies (well characterized or not) and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.										
4. A neurological syndrome (classical or not) with well characterized onconeural antibodies (anti-HU, Yo, CV2, Ri, Ma2, or amphiphysin), and no cancer.										
Possible PNS										
1. A classical syndrome, no onconeural antibodies, no cancer but at high risk to have an underlying tumor.										
2. A neurological syndrome (classical or not) with partially characterized onconeural antibodies.										
3. A non-classical syndrome, no onconeural antibodies, and cancer present within two years of the diagnosis.										

Table 4. Details of Cases of PNS Induced by ICIs in Lung Cancer Patients

Cancer	Age (years)	Sex	ICI	Serum antibodies	CSF antibodies	PNS symptoms	Neurological presentation	Time to onset	Tumor response	
NSCLC	71	F	Pembrolizumab	N/A	ANNA and anti-Ri antibodies	Diplopia, unsteady gait, and urinary incontinence	Anti-RiBrain Stem encephalitis	6 cycles	Complete response (CR)	4
SCLC	Mid 60s	M	Ipilimumab + Nivolumab	Anti-gliol nuclear antibodies (AGNA) or SOX1	CSF paraneoplastic testing not performed	Short-term memory loss and progressive difficulty ambulating	Autoimmune limbic encephalitis	4 days	Partial response (PR)	5
NSCLC	66	F	Nivolumab	N/A	A novel unclassified antibody	Right hemiballismus and dysarthria	Autoimmune encephalitis	4 months	Palliated: Response not assessed	6
NSCLC	44	F	Nivolumab	Anti-GAD65 antibodies	GAD 65 antibodies	Progressive altered mental status, nausea, and vomiting	Autoimmune encephalitis	5 cycles	Stable disease (SD)	6
NSCLC	53	M	Nivolumab	Anti-Ro/SSA- and anti-La/SSB antibodies	Brain biopsy confirmed anti-vascular endothelial	Gait disturbance and speech difficulties	Cerebral encephalitis	N/A	Progressive disease (PD)	7
SCLC	76	M	Atezolizumab	CRMP5	N/A	Forgetfulness, irritability	Striatal encephalitis	5 months	Improved	8
SCLC	66	F	Sintilimab	Hu	N/A	Focal seizures	Encephalitis	1.5 months	Improved	9
SCLC	71	F	Ipilimumab + Nivolumab	Hu	N/A	Short-term memory deficits	Limbic encephalitis	4 days	Improved (not completely)	10
SCLC	71	M	Atezolizumab	N/A	Hu	Dizziness, vomiting, diplopia, gait disturbance	Encephalitis	2 months	Improved (not completely)	11
SCLC	66	M	Atezolizumab	Hu, Zic4	N/A	Disorientation, dysphagia, gait disturbance	Limbic encephalitis	2 months	Improved (not completely)	12
NSCLC	72	M	Atezolizumab	AMPH	N/A	Disturbance of consciousness	PNS	0 days	Death	13
SCLC	61	M	Durvalumab	N/A	Anti- γ -aminobutyric acid type β receptor	Cognitive impairment and seizures	Encephalitis	2 cycles	Death	14

れも ICI 投与開始後数週間以内から遅くとも 1 年以内に出現し、早期にステロイド治療が開始されたものはほぼ改善を認めていた。本症例は、肺癌と診断し ICI 開始後 2 年以上経過してから神経症状が出現した点やステロイドの奏功が限定的であった点において irAE としても典型的とは言い難い。これまでも肺癌に対して ICI 投与後に脳炎を発症したもののうち自己抗体が陽性であった症例はいくつか存在する^{4,14} (Table 4) ことから、本症例は PNS として自己免疫性脳炎を起こしうる神経抗体を持っていたところに ICI 投与によって顕在化した可能性があると考えられた。¹⁵ ADL 低下予防のためにも早期にステロイド治療を開始し、その効果を見ながら追加の肺癌治療を検討することが重要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に際しご指導いただきました神綱記念病院病理診断科大林千穂先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経*. 2010;50:371-378.
2. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-1140.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-1494.
4. Gill A, Perez MA, Perrone CM, Bae CJ, Pruitt AA, Lancaster E. A case series of PD-1 inhibitor-associated paraneoplastic neurologic syndromes. *J Neuroimmunol*. 2019;334:576980.
5. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol*. 2016; 73:928-933.
6. Shah S, Dunn-Pirio A, Luedke M, Morgenlander J, Skeen M, Eckstein C. Nivolumab-induced Autoimmune Encephalitis in Two Patients with Lung Adenocarcinoma. *Case Rep Neurol Med*. 2018;2018:2548528.
7. Läubli H, Hench J, Stanczak M, Heijnen I, Papachristofilou A, Frank S, et al. Cerebral vasculitis mimicking intracranial metastatic progression of lung cancer during PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017; 5:46.
8. Tatsumi S, Uryu K, Iwasaki S, Harada H. A case of anti-CRAMP5 paraneoplastic neurological syndrome induced by atezolizumab for small cell lung cancer. *Intern Med*. 2020;4889-20.
9. Kang K, Zheng K, Zhang Y. Paraneoplastic encephalitis and enteric neuropathy associated with anti-hu antibody in a patient following immune-checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother*. 2020;43:165-168.
10. Hottinger AF, De Micheli R, Guido V, Karampera A, Hagmann P, Du Pasquier R. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e439.
11. Mongay-Ochoa N, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J. Anti-Hu-associated paraneoplastic syndromes triggered by immune-checkpoint inhibitor treatment. *J Neurol*. 2020;267:2154-2156.
12. Nakashima K, Demura Y, Kurokawa K, Takeda T, Jikuya N, Oi M, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis during treatment with atezolizumab in a patient with small-cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Case Reports Immunol*. 2022;2022:9290922.
13. Nakashima K, Fujii Y, Sato M, Igarashi K, Kobayashi M, Ishizuka T. A case of non-small cell lung cancer presenting anti-amphiphysin antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2021;34: 101525.
14. Li J, Jiang J, Lv J, Zhang R, Chen W, Li S, et al. Anti- γ -aminobutyric acid type β receptor antibody-associated encephalitis after 2 cycles of durvalumab therapy in a patient with small cell lung cancer: a case report. *Oncol Targets Ther*. 2021;14:5227-5236.
15. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.